

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ПРОМЫШЛЕННОЙ СОБСТВЕННОСТИ

BEST AVAILABLE COPY

Выход из меню X
Терминалы
Избраные запросы
История запросов
Предыдущие документы
Корзина
Обхраняющие запросы
Статистика
ДОКУМЕНТ
в начало
в конец
в корзину
печать/закрытие
Выход

[Предыдущий документ](#)

[Следующий документ](#)

[Реферат](#)

[Описание](#)

[Формула](#)

[Рисунки](#)

Статус

действует (по данным на 26.08.2004)

(11) Номер публикации

2107500

(13) Вид документа

C1

(14) Дата публикации

1998.03.27

[Поиск](#)

(19) Страна публикации

RU

(21) Регистрационный номер заявки

94037231/14

(22) Дата подачи заявки

1994.09.28

(31) Номер конвенционной заявки

128,026

(32) Дата подачи конвенционной заявки

1993.09.29

(33) Страна приоритета

US

(46) Дата публикации формулы изобретения

1998.03.27

[Поиск](#)

(516) Номер редакции МПК

6

(51) Основной индекс МПК

A61K31/77

[Поиск](#)

[МПК](#)

(51) Основной индекс МПК

A61K9/08

[Поиск](#)

[МПК](#)

Название

СТАБИЛИЗИРОВАННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЕЕ СТАБИЛИЗАЦИИ

Алюшин М.Г., Артемьев А.М., Тракман Ю.Г. Синтетические полимеры в отечественной фармацевтической практике. - М.: Медицина, 1974, с. 66 - 67.

Бристоль-Мейерз Сквибб Компани (US)

[Поиск](#)

Шрирхэм Нарахари Агхаркар[US]

[Поиск](#)

Юдей С.Гоугейт[IN]

[Поиск](#)

Томас Кэвэнэк[DO]

[Поиск](#)

Бристоль-Мейерз Сквибб Компани (US)

[Поиск](#)

Предыдущий документ

[Следующий документ](#)

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ПРОМЫШЛЕННОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Выбор баз данных
Предыдущий документ
Следующий документ
Библиография
Реферат
Формула
Рисунки
Избранные запросы
Найденные документы
Корзина
Сохраненные запросы
ДОКУМЕНТ
в начало
в конец страницы
в корзину
печатать
ТЕРМИНЫ
предыдущий
следующий
предложения
Выход

Предыдущий документ

Следующий документ

Библиография

Реферат

Формула

Рисунки

№2107500. Описание

Изобретение относится к системе растворителей, пригодной для получения стабилизированного концентрата для инъекций, содержащего фармацевтическое вещество. Более конкретно изобретение касается стабилизированного концентрата для инъекций, в котором используют обработанную систему растворителей, имеющую пониженное содержание карбоксилат-анионов, и способа стабилизации фармацевтической композиции.

Фармацевтические композиции обычно требуют подходящей для диспергирования активного вещества системы растворителя (носителя) для обеспечения возможности введения композиции в организм пациента. Растворитель обычно должен быть способен солюбилизировать (диспергировать) терапевтически эффективное количество активного вещества для обеспечения возможности получения эффективной композиции для инъекций. Кроме того, растворительная система должна быть совместимой с активным веществом и нетоксичной для пациента.

Многочисленные фармацевтические вещества недостаточно растворимы в каком-нибудь одном растворителе для обеспечения эффективности полученной композиции. Для устранения недостатков, связанных с ограниченным диспергированием активного вещества в растворителе, иногда используют смеси двух или более растворителей. Эти системы совместного растворителя пригодны для диспергирования (растворения) многих фармацевтических веществ, которые иным образом невозможно диспергировать в носителе.

Одним примером системы совместного растворителя является смесь полярного и неионогенного растворителей, такая, как смесь полиэтиленгликоля и "кремофора" EL. Кремофор EL представляет собой продукт конденсации касторового масла и этиленоксида, продаваемый фирмой BASF. Другой подходящей системой совместного растворителя для многих фармацевтических веществ является смесь (50:50) этанола и кремофора EL. Хотя указанные растворительные системы могут быть эффективными в растворении многих соединений, тем не менее они имеют свои недостатки.

Например, известно, что в совместных растворителях, состоящих из этанола и кремофора, при разбавлении их растворами для внутривенного вливания образуются частицы. Кроме того, во время хранения в течение длительных периодов времени в некоторых композициях образуются волокнистые осадки неизвестного состава. Обычно считают, что эти осадки являются побочными продуктами разложения тех или иных компонентов в растворителе или растворенного вещества.

В заявке W091/02531, опубликованной 7 марта 1991 г., описано, что кремофор обеспечивает обращение стойкого ко многим лекарственным средствам фенотипа опухолевой клетки без изменения чувствительности к лекарству родительской линии клеток. Описано также, что кремофор повышает способность к восстановлению кроветворения и/или поддерживает способность к восстановлению кроветворения после нарушения костного мозга, обеспечивая защиту больного при лечении от рака путем облучения и/или химиотерапии.

Другим примером фармацевтической композиции, включающей систему совместного растворителя, является "таксол", который содержит паклитаксел в смеси (50: 50) этанола и кремофора EL.

Одним примером системы совместного растворителя является смесь полярного и неионогенного растворителей, такая, как смесь полиэтиленгликоля и "кремофора" EL. Кремофор EL представляет собой продукт конденсации касторового масла и этиленоксида, продаваемый фирмой BASF. Другой подходящей системой совместного растворителя для многих фармацевтических веществ является смесь (50:50) этанола и кремофора EL. Хотя указанные растворительные системы могут быть эффективными в растворении многих соединений, тем не менее они имеют свои недостатки. Например, известно, что в совместных растворителях, состоящих из этанола и кремофора, при разбавлении их растворами для внутривенного вливания образуются частицы. Кроме того, во время хранения в течение длительных периодов времени в некоторых композициях образуются волокнистые осадки неизвестного состава. Обычно считают, что эти осадки являются побочными продуктами разложения тех или иных компонентов в растворителе или растворенного вещества.

В заявке W091/02531, опубликованной 7 марта 1991 г., описано, что кремофор обеспечивает обращение стойкого ко многим лекарственным средствам фенотипа опухолевой клетки без изменения чувствительности к лекарству родительской линии клеток. Описано также, что кремофор повышает способность к восстановлению кроветворения и/или поддерживает способность к восстановлению кроветворения после нарушения костного мозга, обеспечивая защиту больного при лечении от рака путем облучения и/или химиотерапии.

Другим примером фармацевтической композиции, включающей систему совместного растворителя, является "таксол", который содержит паклитаксел в смеси (50: 50) этанола и кремофора EL.

Паклитаксел выделен из коры тихоокеанского тиса, которую использовали для лечения больных раком. Система совместного растворителя, содержащего этанол и кремофор EL, эффективна в растворении достаточных количеств паклитаксела, но, как оказалось, полученная в результате композиция имеет ограниченный срок годности при хранении. При хранении в течение длительных периодов времени фармацевтическая активность (сила) композиции может уменьшаться на 60%.

Было обнаружено, что технический кремофор EL с этанолом как совместный растворитель, хотя и эффективный в растворении фармацевтических веществ, дает композиции для инъекций, оказывающиеся нестабильными при длительном хранении. В частности, фармацевтические композиции таксола в совместном растворителе (50: 50 по объему), состоящем из дегидратированного этилового спирта и технического кремофора EL, теряют фармацевтическую активность более чем на 60% после хранения в течение 12 недель при 50°C. Снижение активности относят за счет разложения паклитаксела во время хранения.

Предыдущие попытки получить устойчивые при хранении составы некоторых фармацевтических композиций в различных совместных растворителях не были вполне успешными. Поэтому в данной области продолжает оставаться потребность в совместном растворителе, который мог бы быть использован для получения стабилизованных композиций и, в частности, стабилизованных композиций для инъекций, содержащих фармацевтическое вещество.

Настоящее изобретение касается растворительной системы и, в частности, системы совместного растворителя, пригодной для получения стабилизованных композиций для инъекций, содержащих, по крайней мере, одно фармацевтическое вещество.

Таким образом, целью настоящего изобретения является создание способа получения растворителя и способа получения стабилизированных фармацевтических композиций, включающих новый растворитель.

Стабилизированная фармацевтическая композиция, полученная с использованием растворительной системы в соответствии с настоящим изобретением, как оказалось, имеет срок годности, превышающий срок годности предшествующих композиций.

Совместный растворитель в соответствии с настоящим изобретением особенно пригоден для использования с фармацевтическими соединениями, подверженными разложению, катализируемому карбоксилат-анионами. Особый интерес представляют противоопухолевые вещества, такие, как паклитаксел, тенипозид, камптотецин и их производные.

Растворительная система в соответствии с настоящим изобретением включает в себя неионогенное солюбилизирующее вещество.

Растворительная система обычно содержит растворитель и солюбилизирующее вещество. В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения солюбилизирующими веществами являются модифицированные полиоксиалкиленом липиды и алкиленоксиды, такие, как **полиэтиленгликоль**, и их производные. Солюбилизирующее вещество может быть продуктом конденсации алкиленоксида и липида или жирной кислоты.

Предпочтительная растворительная система включает в себя полиоксиэтилированное касторовое масло, такое, как то, что продают под торговой маркой "кремофор EL". Кремофор EL обрабатывают с целью снижения содержания карбоксилат-акионов до достаточно низкой концентрации для максимального уменьшения разложения фармацевтического вещества, катализируемого карбоксилат-

анионами. Содержание карбоксилат-анионов в кремофоре EL снижают либо путем контактирования кремофора EL со слоем оксида алюминия для отделения карбоксилат-анионов, а также других примесей, либо путем добавления кислоты, в частности, неорганической кислоты, такой, как HCl или HNO₃. В других вариантах растворитель обрабатывают реагентом для уменьшения содержания карбоксилат-анионов или преобразования их в неактивную форму.

Преимущества настоящего изобретения получают также путем создания стабилизированной фармацевтической композиции, содержащей по крайней мере одно противоопухолевое соединение и растворитель, способный диспергировать противоопухолевое соединение, причем растворитель содержит солюбилизирующее количество полиоксиэтилированного касторового масла, имеющего содержание карбоксилат-анионов достаточно низкое, чтобы по существу, предотвратить катализированное карбоксилат-анионами разложение противоопухолевого соединения.

Других преимуществ настоящего изобретения достигают путем создания способа стабилизации фармацевтической композиции, содержащей фармацевтическое вещество, выбранное из группы, состоящей из паклитаксела и тенипозида, и растворитель, содержащий этанол и солюбилизирующее количество по крайней мере одного солюбилизирующего вещества, который (способ) включает в себя обработку растворителя для снижения содержания карбоксилат-анионов до достаточно низкого уровня, чтобы, по существу, предотвратить катализированное карбоксилат-анионами разложение фармацевтического вещества.

Недостатки и ограничения предшествующей композиции для инъекций и растворительных систем устраниют с помощью настоящего изобретения, дающего удобный и эффективный способ получения

растворительной системы и способ стабилизации фармацевтических композиций, пригодных для инъекций. Настоящее изобретение в основном касается системы растворителя, пригодной для получения стабилизированной фармацевтической композиции, и способа получения и стабилизации фармацевтической композиции.

Было неожиданным открытие, что паклитаксел реагирует с этанолом в носителе этанол: кремофор (50:50 по объему) при хранении карбоксилат-анионы в носителе катализируют разложение паклитаксела. Как было установлено, снижение концентрации карбоксилат-анионов в растворителе оказывает стабилизирующее действие в фармацевтической композиции. Более низкая концентрация продляет срок годности композиции благодаря уменьшению скорости разложения фармацевтического вещества и уменьшению образования побочных продуктов разложения.

Система растворителя имеет достаточно низкое содержание примесей, чтобы обеспечить стабилизирующий эффект в фармацевтических композициях. Полученная указанным способом фармацевтическая композиция может быть использована для получения композиции для инъекций путем разбавления фармацевтически приемлемым носителем (разбавителем).

Композиция достаточно устойчива, чтобы максимально уменьшить разложение активного соединения и снизить потерю фармацевтической активности (силы) при хранении. В разбавленной композиции отсутствует образование осадков, так что фармацевтически активное вещество можно хранить в удобной форме.

Фармацевтическая композиция в предпочтительных вариантах содержит по крайней мере одно фармацевтическое соединение, имеющее склонность разлагаться при хранении, причем реакцию

разложения катализируют карбоксилат-анионы. Предпочтительными фармацевтическими соединениями являются соединения, имеющие противоопухолевую активность, такие, например, как паклитаксел, продаваемый под торговой маркой "таксол". Могут быть также использованы различные аналоги и производные таксола.

Таксол приготавливают в виде концентрата для инъекций, содержащего 6 мг/мл паклитаксела в смеси (50:50 по объему) этанола и полиоксиэтилированного касторового масла.

Полиоксиэтилированное касторовое масло продают под торговой маркой "кремофор EL". Паклитаксел является активным компонентом, выделенным из коры тихоокеанского (коротколистного) тиса. Недавно паклитаксел был получен в небольших количествах из гриба, найденного в коре тиса. Как известно, паклитаксел обладает противоопухолевой активностью.

Другим пригодным для использования в настоящем изобретении соединением, обладающим противоопухолевой активностью, является "тенипозид". Тенипозил - это полусинтетическое производное подофиллотоксина, имеющее химическое название 4' - диметилэпиодофиллотоксин 9-(4,6-0-2-тенилиден- β - -D-глюкопиранозид). Тенипозид и его аналоги имеются в продаже и могут быть получены способом, раскрытым в патенте США N 3524844.

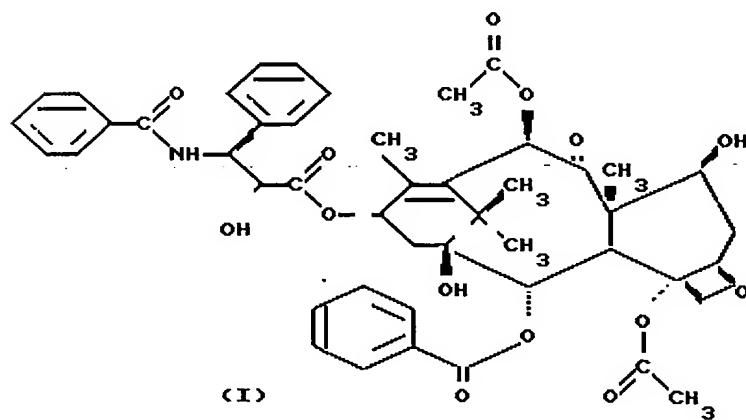
Другим подходящим фармацевтическим веществом является "камптотецин", имеющий химическое название 4-этил-гидрокси-1Н-пирано-[3',4':6,7]индолизино[1,2-б]хинолин- 3,14(4Н, 12Н)дион. Камптотецин выделяют из стволовой древесины китайского дерева (сирень персидская) и, как оказалось, он проявляет противолейкемическую и противоопухолевую активность.

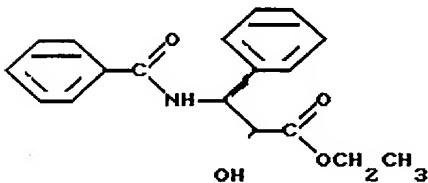
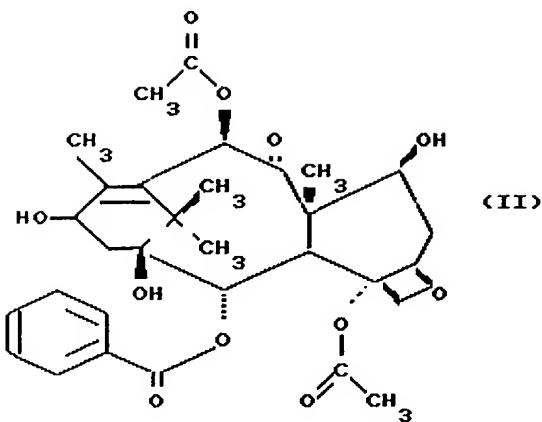
Особый интерес представляют те фармацевтические вещества,

которые склонны к разложению и потере активности при хранении.

Растворительная система и способ в соответствии с настоящим изобретением особенно выгодны для использования с фармацевтическими веществами, которые химически взаимодействуют с растворителем или устойчивы в нем. В частности, интересны те фармацевтические соединения, которые имеют сложноэфирную связь,ющую быть разорванной посредством спирта в присутствии карбоксилат-анионов. Некоторые известные фармацевтические вещества, будучи разбавлены, при длительном хранении образуют осадки. Хотя особый интерес представляют противоопухолевые вещества, подходят также и другие фармацевтические вещества, которые подвержены разложению при хранении. Альтернативное фармацевтическое вещество может быть, например, противогрибковым или противомикробным.

Палитаксел обычно производят в виде концентрата или раствора в носителе, пригодного для инъекций, в количестве 6 мг/мл. Носителем обычно является смесь этанола и кремофора EL в количестве 50:50 по объему. Как известно, активность палитаксела при хранении снижается. Палитаксел, имеющий формулу I, разлагается, как показывает ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) на баккатин III формулы II и содержащую сложный этиловый эфир боковую цепь формулы III.





В предпочтительных вариантах растворитель представляет собой совместный растворитель в виде смеси по крайней мере одного растворителя и солюбилизирующего вещества. Предпочтительно растворители включают спирты, такие, как дегидратированный этанол, и фармацевтически приемлемые полиолы, такие, как полиэтиленгликоль. Солюбилизирующее вещество в предпочтительных вариантах является полиоксиэтилированным касторовым маслом, таким, как то, что продает под торговой маркой "кремофор EL" ф. "BAS F". Совместный растворитель в предпочтительных вариантах содержит примерно 40 - 60% по объему полиоксиэтилированного касторового масла, а остальное - спирт или полил. В особо предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения совместный растворитель содержит примерно 50:50 по объему дегидратированного этанола и кремофора EL.

Совместный растворитель в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно содержит в качестве солюбилизирующего вещества неионогенное поверхностно-активное вещество, а наиболее

предпочтительно содержит кремофор EL. Кремофор EL является продуктом конденсации касторового масла и примерно 20 - 40 моль, а предпочтительно 30 - 35 моль этиленоксида на моль касторового масла. Кремофор EL может быть получен способом, раскрытым в патенте США N 3070499. Кремофор EL известен также под распространенными названиями тририцинолеат полиоксиэтиленглицерина и рицинолеат глицеринполиэтиленгликоля. Могут быть также использованы биологические и химические эквиваленты или производные кремофора EL.

В альтернативных вариантах неионогенное поверхностно-активное вещество или солюбилизирующее вещество может включать другие модифицированные этиленоксидом липиды, гидроксилированные талловые масла, полисорбат 80, известный также как "твин 80", полиэтилоксилированную 12-гидроксистеариновую кислоту, сложные полиоксиэтиленсорбитановые эфиры жирных кислот, эфиры полиэтиленгликоля, сложные полиэтиленовые эфиры жирных кислот, блок-сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, простые этилированные эфиры спиртов жирного ряда и октилфеноксиполиэтиоксиэтаноловые соединения. Эти неионогенные солюбилизирующие вещества могут быть получены способами, хорошо известными в данной области техники, или от промышленных поставщиков. Солюбилизатор может включать другие продукты конденсации алкиленоксидов, но обычно предпочтительными являются липиды, модифицированные алкиленоксидами. Примерами подходящих солюбилизирующих веществ являются касторовые масла PEG 400 и PEG 40.

Содержание карбоксилат-анионов в растворителе может быть снижено многими способами. В первом варианте осуществления настоящего изобретения кремофор EL или другой растворитель

пропускают через стандартную хроматографическую колонку с оксидом алюминия. Оксид алюминия адсорбирует карбоксилат-анионы и другие примеси, уменьшая содержание карбоксилат-анионов в растворителе.

В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения растворитель обрабатывают путем добавлением кислоты в стабилизирующем количестве, что снижает содержание карбоксилат-анионов до достаточно низкого уровня, чтобы, по существу, предотвратить катализированное разложение фармацевтического соединения. Кислота может быть добавлена к растворителю до или после смешивания с фармацевтическим соединением. Обычно используют неорганические кислоты, такие, как, например, HCl , HBr , HF , HI , H_2SO_4 и HNO_3 . В соответствии с другим вариантом могут быть использованы органические кислоты, такие как уксусная. Органические кислоты обычно менее предпочтительны, так как они могут создавать источники карбоксилат-анионов, препятствуя тем самым стабилизирующему эффекту обработки кислотой. Кислоту предпочтительно добавляют в количествах, обеспечивающих $5,6 \cdot 10^{-6}$ - $8,4 \cdot 10^{-6}$ г H^+ на миллилитр растворителя. Эффективную стабилизацию композиции обеспечивают путем добавления кислоты, дающей примерно $7,0 \cdot 10^{-6}$ г H^+ на миллилитр. Добавлением кислоты снижают содержание карбоксилат-анионов до примерно $0,6 \cdot 10^{-6}$ или менее грамм-эквивалентов карбоксилат-аниона на миллилитр растворителя.

Таксоловые растворы, содержащие $0,6 \cdot 10^{-6}$ грамм-эквивалентов карбоксилат-аниона, показывали 94% паклитаксела, оставшегося при хранении при 50°C в течение 28 дней. 1,0 грамм-эквивалент анионов нейтрализуется 1,0 H^+ на эквивалент.

Количество добавляемой к растворителю кислоты зависит от

количества неионогенного поверхностно-активного вещества в системе совместного растворителя и от типа поверхностно-активного вещества. Неионогенные поверхностно-активные вещества, имеющие обусловленное способом их получения большее содержание примесей в виде карбоксилат-анионов, обычно требуют больших количеств кислоты для снижения содержания карбоксилат-анионов.

В других вариантах растворитель может быть обработан другими реагентами, способными снижать концентрацию карбоксилат-анионов в растворителе. Например, могут быть образованы нерастворимые соли карбоксилатов или производных карбоксилатов. Обычно предпочитают удалять карбоксилат-анионы, используя реагент, который не образует осадков в композиции. Предпочтительным обычно является добавление сильной неорганической кислоты, поскольку неорганические кислоты и получающиеся в результате карбоновые кислоты нетоксичны и легко солюбилизируются в растворителе. Когда карбоксилат-анионы реагируют с образованием нерастворимого осадка, осадок должен быть удален из композиции до введения композиции в организм больного.

Следующие ниже неограничивающие примеры даны для демонстрации предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения. Специалисты в данной области техники легко поймут, что для обеспечения стабилизирующего эффекта могут быть использованы самые разные варианты осуществления настоящего изобретения.

Пример 1.

Этот пример анализирует свойства таксола и паклитаксела в растворе этанола и кремофора EL. Был получен таксол, содержащий 6 мг/мл паклитаксела в смеси (50: 50 по объему) кремофора EL и

дегидратированного этанола. Первая группа образцов 1 - 4 была приготовлена с использованием разных порций обработанного кремофора EL, а вторая группа образцов 5 - 7 была приготовлена с использованием разных порций необработанного технического кремофора EL. Обработанный кремофор EL получали путем пропускания 100 кг кремофора EL через стандартную хроматографическую колонку с 19,5 кг оксида алюминия под торговой маркой "КАМАГ". Для того, чтобы понять причину нестабильности таксола в необработанном кремофоре EL, каждый образец анализировали путем измерения влажности по Карлу-Фишеру, содержания ионов калия, кислотного числа и пероксидного числа. Результаты этих измерений представлены в табл. 1.

Данные табл. 1 показывают соответствие влагосодержания, содержания калия, кислотного и пероксидного чисел между порциями обработанного кремофора EL, использованного для изготовления образцов 1 - 4. Данные также показывают соответственно более высокие уровни влажности, содержания калия, кислотного и пероксидного чисел для необработанного кремофора EL.

Пример 2.

Этот пример был осуществлен для демонстрации нестабильности таксола и паклитаксела в совместном растворителе, содержавшем кремофор EL, и для определения природы продуктов разложения. В частности, этот пример был выполнен для определения того, имеют ли отношение высокие уровни влажности, калия, кислотного и пероксидного чисел необработанного кремофора EL к скорости разложения и потере фармацевтической активности таксола.

Образцы 8 - 21 были приготовлены путем растворения 6 мг/мл паклитаксела в смеси (50: 50 о/о) обработанного кремофора EL и

этанола. Кремофор EL образцов 8 - 21 обрабатывали так, как описано выше в примере 1. Образец 22 был приготовлен в качестве контрольного образца для необработанного кремофора EL в смеси (50:50 о/о) с паклитакселом в количестве 6 мг/мл. Каждый из образцов 8 - 20 смешивали с компонентами, указанными в табл. 2 и 3.

Трехмиллилитровые аликовоты испытуемых образцов помещали в пузырьки (флаконы) типа I из оптического стекла емкостью 6 см³. Пузырьки укупоривали покрытыми тефлоном Вест 4455/45 пробками, герметизировали и хранили четыре недели при 50°C, после чего анализировали путем ВЭЖХ на концентрацию таксола. Контрольные параметры ВЭЖХ были следующими:

Колонка - Джонс Циано RP 5 μ , 25 см x 4,6 мм ID

Длина волны детектора - 227 нм

Подвижная фаза - 35% ацетонитрила: 65% 20 мМ ацетатного буфера (pH 4)

Расход - 1,5 мл/мин

Разбавитель - подвижная фаза

Концентрация образцов - ≈ 0,05 мг/мл

Объем инъекции - 20 микролитров

Время удерживания - Таксол ≈ 10,5 мин

Водородный показатель pH для каждого образца записывали после разбавления (1: 10) водой. Пероксидное число (метод ЕФ), кислотное число (метод согласно Фармакопеи США), влагосодержание и уровень калия были определены, как указано в табл. 2 и 3.

Как показано в табл. 2, на стабильность таксола, растворенного в

смеси (50:50) дегидратированного этанола и кремофора EL, не влияет добавление пероксида водорода, воды или уксусной кислоты, что показывает, что нестабильность таксола не имеет отношения к пероксидному числу, влагосодержанию и кислотному числу кремофора EL. Каждый из образцов 8 - 11 показал сравнимую потерю фармацевтической активности таксола независимо от добавленного реагента. В каждом из образцов 8 - 11 процент оставшегося таксола, отражающий количество паклитаксела в образцах, находился в пределах от 94,1 до 96,8%, что сравнимо с 95,5% в контрольном образце 12.

Образец 13 из табл. 3, содержащий ацетат калия, показывает меньшую устойчивость, чем контрольный образец 21, который не содержал добавленного компонента. Образец 14, содержащий хлорид калия, показывает, что он сравним с контрольным образцом 21. Эти данные говорят о том, что на стабильность таксола не влияет присутствие ионов калия, но оказывает вредное влияние анионная форма карбоновых кислот. Образец 13, содержащий ацетат калия, образец 16, содержащий аммонийацетат, образец 17, содержащий ацетат натрия, образец 18, содержащий пропионат калия, и образец 20, содержащий линолэлаидат калия, все менее устойчивы, чем контрольный образец 22. Однако, стабильность образца 11, содержащего уксусную кислоту, и образца 19, содержащего линолэлаидиновую кислоту, сравнима с контрольным образцом 22, а это показывает, что карбоновые кислоты в неионизированной форме не влияют на стабильность таксола. Образец 22, содержащий необработанный кремофор EL, показывает также, что он менее устойчив, чем контрольный образец 21, содержащий обработанный кремофор EL. ВЭЖХ каждого образца показала, что продуктами разложения являются баккатин III и сложный этиловый эфир боковой цепи таксола.

Пример 3.

Этот пример демонстрирует стабилизирующий эффект кислот, добавляемых к образцам таксола, содержащим необработанный кремофор EL. Образцы в этом примере были приготовлены из таксола, содержавшего 6 мг/мл паклитаксела в смеси (50: 50 о/о) дегидратированного этанола и необработанного технического кремофора EL. Как показано в табл. 4, образцы 23.- 28 были смешаны с HCl, образец 29 был смешан с уксусной кислотой и образец 30 был смешан с азотной кислотой. Образец 31 был контрольным образцом, не содержащим добавленной кислоты. Были также приготовлены из необработанного кремофора EL образец 32, содержащий уксусную кислоту, и контрольный образец 33, не содержащий добавленной кислоты. Образцы были разделены на трехмиллилитровые аликовоты и помещены во флаконы типа I из оптического стекла емкостью 5 см³ и укупорены покрытыми фторполимером Дайкио N 713 пробками. Флаконы хранили при 50°С в течение 56 дней, после чего содержимое анализировали путем ВЭЖХ на содержание паклитаксела (таксола).

Параметры ВЭЖХ были следующими:

Колонка - Джонс Циано RP 5μ , 25 см x 4,6 см ID

Длина волны детектора - 227 нм

Подвижная фаза - 35% ацетонитрила: 65% 20 мМ ацетатного буфера (pH 4)

Расход- 1,5 мл/мин

Разбавитель - Подвижная фаза

Концентрация образцов - ≈ 0,05 мг/мл

Объем инъекции - 20 микролитров

Время удерживания - паклитаксел \approx 10,5 мин

Данные табл. 4 показывают, что стабилизирующий эффект кислоты повышался с увеличением количества кислоты. Эти результаты соответствуют предложению, что разложение таксола обусловлено присутствием карбоксилат-анионов, а не кислоты. Данные также показывают, что неорганические кислоты, такие, как HCl и HNO₃, являются лучшими стабилизирующими веществами с более чем 97% оставшегося таксола после истечения 56 дней, когда кислоту добавляют при уровнях, дающих $5,6 \cdot 10^{-6}$ - $8,4 \cdot 10^{-6}$ г H⁺ на миллилитр. Неорганические кислоты показали более высокий стабилизирующий эффект, чем уксусная кислота, даже когда уксусную кислоту добавляли при более высоком уровне, обеспечивающем $70 \cdot 10^{-6}$ г H⁺ на миллилитр. Эти результаты обусловлены силой неорганических кислот в сравнении с органическими кислотами, обеспечивающей нейтрализацию карбоксилат-анионов. Кроме того, уксусная кислота, как источник карбоксилат-анионов, может способствовать разложению паклитаксела. Больше чем 100%, количество оставшегося паклитаксела в примерах 26 и 30 обусловлено аналитическими колебаниями в измерения.

Образцы 34A, 34B, 35A, 35B, 36A и 36B, как показано в табл. 5, были приготовлены с использованием разных партий кремофора, чтобы показать постоянство стабилизирующего эффекта неорганических кислот. Каждый приготовленный образец содержал 6 мг/мл паклитаксела в смеси (50:50) дегидратированного этанола и необработанного кремофора EL. Образцы 34A, 35A и 36A были приготовлены так же, как образцы 23 - 28, и содержали HCl в количестве, обеспечивающем $7,0 \cdot 10^{-6}$ г H⁺ на миллилитр. Контрольные образцы 34B, 35B и 36B не содержали добавленной кислоты. Образцы хранили в закрытых флаконах в течение 56 дней

при 50°C. Количество оставшегося паклитаксела, показанное в табл. 5, определяли путем ВЭЖХ.

Данные табл. 5 показывают постоянный стабилизирующий эффект неорганических кислот с более чем 97% оставшегося паклитаксела после 56 дней хранения по сравнению с менее чем 50% оставшегося паклитаксела в контрольных образцах.

Данные примеров 2 и 3 демонстрируют стабилизирующий эффект обработки кремофора EL путем введения его в контакт с оксидом алюминия или обработки кислотой для уменьшения содержания карбоксилат-анионов в растворителе. Специалистам в данной области техники понятно, что процесс снижения уровня карбоксилат-анионов может быть использован с другими растворителями и солюбилизаторами. В предпочтительном варианте настоящего изобретения описан таксол, который, как было продемонстрировано, увеличивал срок годности от стабилизирующего действия кислот и уменьшения содержания карбоксилат-анионов. В других вариантах осуществления настоящего изобретения могут быть использованы другие биологически активные вещества, которые чувствительны к снижению содержания карбоксилат-анионов.

[Библиография](#)

[Реферат](#)

[Формула](#)

[Рисунки](#)

[Предыдущий документ](#)

[Следующий документ](#)

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ПРОМЫШЛЕННОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Предыдущий документ

Следующий документ

Библиография

Реферат

Описание

Рисунки

№2107500. Формула

1. Стабилизированная фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически активное соединение и растворитель, способный его диспергировать или солюбилизировать, включающий эффективное количество продукта конденсации алкиленоксида, отличающаяся тем, что в качестве фармацевтически активного соединения она содержит противоопухолевое соединение, выбранное из группы, состоящей из паклитаксела, камптотецина и их производных, а продукт конденсации алкиленоксида содержит карбоксилат-анионы в количестве, меньшем или равном $0,6 \cdot 10^{-6}$ г-экв карбоксилат-аниона на 1 мл.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что в качестве продукта конденсации она включает липид, модифицированный алкиленоксидом.

3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что в качестве растворителя она содержит смесь спирта и полиоксиэтилированного касторового масла.

4. Композиция по п.3, отличающаяся тем, что она содержит смесь этилового спирта и полиоксиэтилированного касторового масла в объемном отношении 50 : 50.

5. Композиция по п.3, отличающаяся тем, что растворитель содержит эффективное количество кислоты для поддержания карбоксилат-анионов в количестве, меньшем или равном $0,6 \cdot 10^{-6}$ г-экв карбоксилат-аниона на 1 мл растворителя.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.